



(19)

(11) Publication number:

62283964

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **61128988**(51) Intl. Cl.: **C07D235/28**(22) Application date: **02.06.86**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **09.12.87**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **NIPPON CHEMIPHAR CO LTD**(72) Inventor: **YAMASAKA HEINOJIYOU
UCHIYAMA HIROYASU
MASUDA HIROTAKA
SAKAMOTO YOSHIOMI
NAKAMIKAWA YOSHIMI
YOSHIOKA MITSUKO
MORIGA TERUMASA**

(74) Representative:

**) BENZIMIDAZOLE
DERIVATIVE
COMPOSITION**

(57) Abstract:

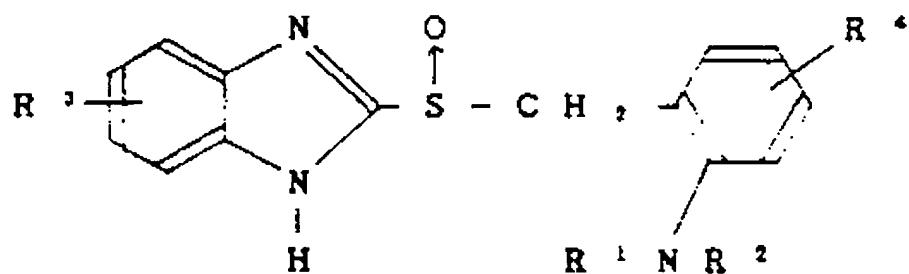
PURPOSE: A novel benzimidazole derivative having shelf stability, inhibitory action on secretion of acid in the stomach and protecting action on gastrointestinal cell, obtained by adding a fixed amount of a basic substance to a benzimidazole derivative having physiological activity.

CONSTITUTION: A benzimidazole derivative [e.g. 2-(2-dimethylaminobenzylsulfinyl) benzimidazole, etc.] shown by the formula (R1 is H, alkyl, cycloalkyl, phenyl, etc.; R2 is H or alkyl or R1, and neighboring N form ring; R3 and R4 are H, halogen, CF₃, alkyl, alkoxy, etc.) having physiological

BEST AVAILABLE COPY

activity is blended with ≥ 5 wt%, especially 10W200wt% based on the benzimidazole derivative of a basic substance (e.g. magnesium alumina hydroxide or aluminum hydroxide) to give a stabilized benzimidazole derivative composition.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio



⑪ 公開特許公報 (A) 昭62-283964

⑤Int.Cl.⁴
C 07 D 235/28
// A 61 K 31/415
47/00

識別記号
ACL
3 0 2

序内整理番号
7166-4C
7330-4C

④公開 昭和62年(1987)12月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑤発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体組成物

⑥特願 昭61-128988

⑦出願 昭61(1986)6月2日

⑧発明者	山坂 平之 熊	牛久市牛久町1271-144
⑧発明者	内山 博 康	越谷市北越谷3-5-15
⑧発明者	舛田 裕 孝	茨城県新治郡桜村竹園1-6-901-203
⑧発明者	坂元 重 臣	小山市大字神鳥谷1106-1-103
⑧発明者	仲見川 由 己	茨城県真壁郡関城町大字関本下1476-1
⑧発明者	吉岡 滉 子	埼玉県北葛飾郡吉川町平沼1372
⑧発明者	守賀 烈 正	三郷市彦成4-4-14-712
⑧出願人	日本ケミファ株式会社	東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
⑨代理人	弁理士 柳川 泰男	

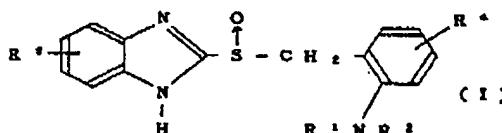
明細書

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体組成物

2. 特許請求の範囲

1. 一般式 (I) :



(式中、R¹は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R²は水素原子又は炭素原子数1~8のアルキル基を示すか、あるいはR¹とR²とが共通して構成する窒素原子と共に環を形成し、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基を示す)で表わされる生理活性を有するベンズイミダゾール誘導体と該ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の堿基性物質

とを含むことを特徴とする安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物。

2. 堿基性物質が、アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機炭酸との塩であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

3. 堿基性物質が、水酸化アルミニナイグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸マグネシウムのいずれかであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

4. 堿基性物質が、ベンズイミダゾール誘導体に対して10重量%以上含まれていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

5. 堿基性物質が、ベンズイミダゾール誘導体に対して10~200重量%の範囲の量にて含まれていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

6. 組成物中のベンズイミダゾール誘導体が該

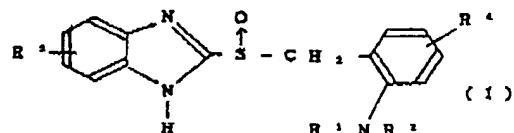
3. 発明の詳細な説明

【発明の分野】

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体組成物に関するものである。

【発明の背景】

本発明者は先に下記一般式(I)。



(式中、R¹は水素原子、炭素原子数1～8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R²は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR¹とR²とが共通して構成する空素原子と共に環を形成し、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基を示す)

で表わされる新規なベンズイミダゾール誘導体

が優れた胃酸分泌抑制作用を示すことから、抗酸薬として有効であることを見い出した。この化合物、合成法および用途に関しては、既に特許出願がなされている(特開昭61-80660号公報、特願昭60-81194号、昭60-81195号出願)。

本発明者は、さらに錠剤研究を進めた結果、上記一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体が胃酸分泌抑制作用のみならず、優れた細胞保護作用を有し、このため胃腸の細胞保護剤としても有用であることを見出している。この胃腸の細胞保護剤の発明については既に特許出願がなされている(特願昭60-178951号)。

またさらに、本発明者は、上記ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とする薬剤の実用化を検討する段階において、該ベンズイミダゾール誘導体は保存安定性が充分でないことを見い出し、この保存安定性の向上を目的として検討した。その結果、上記ベンズイミダゾール誘導体を微細化することにより保存安定性が向上することを見い出

している。この発明については既に特許出願がなされている(特願昭61-38286号)。

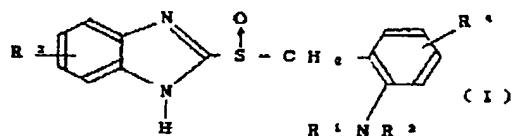
【発明の目的】

本発明の目的は、新規なベンズイミダゾール誘導体組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、保存安定性が向上したベンズイミダゾール誘導体組成物を提供することにある。

【発明の構成】

本発明は、次の一般式(I)。



(式中、R¹は水素原子、炭素原子数1～8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R²は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR¹とR²とが共通して構成する空素原子と共に環を形成し、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基を示す)

びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基を示す)で表わされる生理活性を有するベンズイミダゾール誘導体と該ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の塩基性物質とを含むことを特徴とする安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物にある。

本発明の一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体は前述のように既に公知であり、たとえば前記公開公報に記載されている製造法により得ることができる。

一般式(I)で表わされる代謝化合物としては、たとえば下記の化合物があげられる。

化合物1：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物2：2-(2-ジエチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物3：2-(2-アミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物11：5-アミノ-2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物12：2-(2-ジメチルアミノ-5-メトキシベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物13：2-(2-ジメチルアミノ-5-メチルベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物14：2-(2-ビペリジノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物15：2-[2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

化合物16：2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

本発明において用いるベンズイミダゾール誘導体は、前述一般式(I)におけるR¹が、炭素原子数1~8のアルキル基のものであることが望ま

化合物4：2-(2-メチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物5：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メトキシベンズイミダゾール

化合物6：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-4-メチルベンズイミダゾール

化合物7：2-(2-ジメチルアミノ-8-メチルベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物8：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メトキシカルボニルベンズイミダゾール

化合物9：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メチルベンズイミダゾール

化合物10：5-クロロ-2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

しい。R²は、低級アルキル基であることが望ましい。R³は水素原子もしくは低級アルコキシ基であることが望ましく、そしてR⁴は水素原子もしくは低級アルキル基であることが望ましい。なお、低級アルキル基および低級アルコキシ基としては炭素数1~6のアルキル基およびアルコキシ基を挙げができる。

本発明の安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物は、上記一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上(好ましくは10重量%以上、さらに好ましくは10~200重量%以下)の塩基性物質を含むことを特徴とする。ここで塩基性物質とは、水に溶解もしくは溶解した状態でpH7より上、好ましくは8以上、を示す物質である。

上記の塩基性物質としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機酸との塩が好ましい。

アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアル

ミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物の例としては、水酸化アルミニナマグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化ナトリウムの例を挙げることができる。

アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の無機弱酸との塩の例としては、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩；リン酸一水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどリン酸塩；水酸化アルミニウム、炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム共沈物などの水酸化物と炭酸塩との共沈物を挙げることができる。

なお、本発明の塩基性物質は、アミド類、有機酸（例、高級脂肪酸）のアルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムの塩などの有機塩基性物質と併用してもよい。

本発明の組成物においては、一般式（I）のベンズイミダゾール誘導体は粒子状をなし、かつモ

ゾール誘導体を有効成分として含有する医療組成物は、経口あるいは非経口投与により投与する。経口投与用の剤型としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、および顆粒剤があげられる。これらの剤型には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、色素、希釈剤などが用いられる。賦形剤としては、アドウ剤、白糖、乳糖、致結晶セルロースなどが、崩壊剤としてはデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどが、潤滑剤としてはタルク、硬化油などが、結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ポリビニルビロリドンなどが用いられる。なお、上記の各添加剤の用途の分類は便宜的なものであり、各添加剤の作用を限定するものではない。

投与量は、通常成人において、有効成分量換算で500mgを以下、好ましくは1日約100mg～300mgであるが、年令、症状等により増減することができる。

次に実施例と比較例とを挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。各例で用いた2-（2-ジメ

チルアミノベンジルスルフィニル）ベンズイミダゾールは下記の方法により製造したものである。

2-メルカプトベンズイミダゾール4.73gをエタノール150mlに溶解し、2-ジメチルアミノベンジルクロライド・塩酸塩6.18gを加えて30分間室温で搅拌した。析出した結晶を濾取し、この結晶に饱和NaHCO₃溶液を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を饱和食塩水で洗浄し、ほう田で乾燥した。粗品を減圧蒸去し、残渣をクロロホルム-アセトニトリルより再結晶して2-（2-ジメチルアミノベンジルチオ）ベンズイミダゾールを、無色結晶として5.39g得た。融点：154℃。

上記の2-（2-ジメチルアミノベンジルチオ）ベンズイミダゾール4.8gを、クロロホルム40mlとメタノール5mlの混合液に溶解し、0℃に冷却後、2-クロロ過安息香酸（純度70%）3.88gを少量ずつ加えた。10分後反応混合物に饱和NaHCO₃溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を饱和食

特開昭62-283964(5)

塩水で洗浄し、ほう網で乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、残渣にアセトニトリルを加え、析出した結晶を過濾して、2.97 g の 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールを得た。mp: 116 °C (分解)

【実施例 1 ~ 8】

2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの黒色結晶 1.0 g を、ジェットミル 100 AS (富士産業製) を用い、5.5 kPa / 60°C の気流圧により 1 kPa / 時の導入速度で粉碎して収率 95 % で、2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶 (白色結晶性粉末、分解点: 121 ~ 127 °C、平均粒径: 2 μm)を得た。

上記の 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶に第 1 記載の中性物質を 1:1 (質量比) にて添加配合して得た組成物を、50 °C、75% RH の空

気中で 16 日間保存したのち、その組成物中に残存している 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの量を測定することにより、保存安定性を評価した。

上記の保存安定性の試験結果を第 1 表に示す。

第 1 表

	添加物質	残存量 (%)
実施例 1	水酸化アルミニウム	88.1
	マグネシウム	
実施例 2	炭酸ナトリウム	94.7
実施例 3	リン酸水素カルシウム	95.8
実施例 4	水酸化アルミニウム	80.8
実施例 5	メタケイ酸アルミニウム	51.1
	マグネシウム	
実施例 6	無水リン酸カルシウム	97.4
実施例 7	炭酸マグネシウム	78.9
実施例 8	炭酸水素ナトリウム	81.2

作にて 16 日間保存したのち、その組成物中に残存している 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの量を測定することにより、保存安定性を評価した。

なお、残存している 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの測定は、試料 (保存後の組成物) を約 900 mg を採取し、秤量したのち、これにメタノールを加えて糊とう抽出しながら正確に 100 mL とし、次いでこの抽出液をメタノールで 100 倍に希釈し、その希釈液の 20 mL を用いて HPLC 法に従って定量して行った。

上記の保存安定性の試験結果を第 1 表に示す。

【比較例 1】

中性物質の添加を省略した以外は実施例 1 と同様にして 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの保存安定性を評価した。

上記の保存安定性の試験結果を第 2 表に示す。

【比較例 2 ~ 9】

第 2 表

	添加物質	残存量 (%)
比較例 1	---	1.7
比較例 2	硫酸カルシウム	4.1
比較例 3	乳糖	0.8
比較例 4	D-マンニット	0.9
比較例 5	微結晶セルロース	1.0 5
比較例 6	コーンスター	3.0
比較例 7	ポリエチレングリコール	1.0
比較例 8	メチルセルロース	1.4
比較例 9	コハク酸	0.0

【実施例 9 ~ 11】

中性物質として第 3 記載の物質を用い、保存安定性試験の保存期間を 30 日に変えた以外は実施例 1 と同様にして 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの長期保存安定性を評価した。

第4表

上記の長期保存安定性の試験結果を第3表に示す。

第3表

	添加物質	保存量(%)
実施例9	水酸化アルミナ	51.6
	マグネシウム	
実施例10	水酸化アルミニウム	37.3
実施例11	炭酸マグネシウム	55.0

【実施例12-13、比較例10-11】

実施例1で得た2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細粉を用いて第4表に記載の組成物を製造した。なお、第4表中の配合量は重量部を表わす。

第4表

	実施例		比較例
	12	13	
ベンズイミダ	3.0	3.0	3.0
ゾール誘導体			
乳糖	4.7	3.7	5.7
コーンスターク	1.0	1.0	1.0
水酸化アルミナ	1.0	2.0	-
マグネシウム			
ヒドロキシプロ	3	3	3
ビルセルロース			

第4表の組成物を、50°C、75%RHの条件にて保存して、ベンズイミダゾール誘導体の保存量の経時変化(5日保存、10日保存、20日保存)を調べた。なお、参照用として上記2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細粉単独保存における保存量

の経時変化も同様に調べた(比較例11)。

保存している2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの測定は実施例1に記載の方法により行なった。

上記の保存安定性の試験結果を第5表に示す。

第5表

	開始時	5日	10日	20日
実施例12	100	99.6	95.2	93.4
実施例13	100	99.6	94.8	92.9
比較例10	100	99.7	95.6	66.0
比較例11	100	95.1	1.6	-

特許出願人 日本ケミファ株式会社
代理人 弁理士 柳川泰男

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.